



PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L 33/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/32143</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Oktober 1996 (17.10.96)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00471</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Februar 1996 (06.02.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 14 104.0 13. April 1995 (13.04.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 11 40, D-35001 Marburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REERS, Martin [DE/DE]; Lahnblick 14 a, D-35043 Marburg (DE). STÜBER, Werner [DE/DE]; Am Pfahltor 5, D-35094 Lahntal (DE). STEM- BERGER, Axel [DE/DE]; Cramer-Klett Strasse 35e, D- 85579 Neubiberg (DE). ALT, Eckhard [DE/DE]; Eichen- dorff Strasse 52, D-85521 Otobrunn (DE).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00471</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Februar 1996 (06.02.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 14 104.0 13. April 1995 (13.04.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 11 40, D-35001 Marburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REERS, Martin [DE/DE]; Lahnblick 14 a, D-35043 Marburg (DE). STÜBER, Werner [DE/DE]; Am Pfahltor 5, D-35094 Lahntal (DE). STEM- BERGER, Axel [DE/DE]; Cramer-Klett Strasse 35e, D- 85579 Neubiberg (DE). ALT, Eckhard [DE/DE]; Eichen- dorff Strasse 52, D-85521 Otobrunn (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00471</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 6. Februar 1996 (06.02.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 14 104.0 13. April 1995 (13.04.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Postfach 11 40, D-35001 Marburg (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REERS, Martin [DE/DE]; Lahnblick 14 a, D-35043 Marburg (DE). STÜBER, Werner [DE/DE]; Am Pfahltor 5, D-35094 Lahntal (DE). STEM- BERGER, Axel [DE/DE]; Cramer-Klett Strasse 35e, D- 85579 Neubiberg (DE). ALT, Eckhard [DE/DE]; Eichen- dorff Strasse 52, D-85521 Otobrunn (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen</i> <i>Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen</i> <i>eintreffen.</i></p>			
<p>(54) Title: COATING FOR BIO-MATERIAL INSERTABLE INTO THE BLOODSTREAM OR TISSUE OF THE HUMAN BODY</p> <p>(54) Bezeichnung: BESCHICHTUNG FÜR IN DEN BLUTSTROM ODER IN DAS GEWEBE DES MENSCHLICHEN KÖRPERS EINBRINGBARES BIOMATERIAL</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The coating consists of a composition, the components of which are soluble in a solvent, preferably chloroform. In detail, they are a medicament carrier like poly-D, L-lactide, serine protease inhibitors, advantageously thrombin inhibitors and prostaglandines or prostacyclines or derivatives thereof. With such a coating, coated bio-material in the tissue or in the bloodstream are continuously slowly decomposed and the formation of thromboses is prevented.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Beschichtung besteht aus einer Zusammensetzung, deren Komponenten in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, löslich sind. Im einzelnen sind diese ein Arzneistoffträger, wie Poly-D, L-Laktid, Inhibitoren gegen Serinproteasen, vorzugsweise Thrombininhibitoren und Prostaglandine bzw. Prostazykline oder Derivate hiervon. Mit einer derartigen Beschichtung wird überzogenes Biomaterial im Gewebe bzw. im Blutstrom kontinuierlich langsam abgebaut und die Bildung von Thrombosen verhindert.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauritanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

- 1 -

Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial

Die Erfindung bezieht sich auf eine Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial. Mit diesem Ausdruck werden z.B. Infusionskatheter, Herzkatheter, Ballonkatheter, Elektroden, Nahtmaterial für Gefäßanastomosen, Oxygenatoren, Gefäßprothesen oder Stützkörper für Gefäße, sogenannte Stents, etc. bezeichnet, die kurzfristig aber auch längerfristig unmittelbar in Arterien und Venen sowie in Körpergewebe verbracht werden oder mit Blut in Kontakt kommen. Die Gefährdungen der Patienten, z.B. durch Thrombosenbildung und Entzündungen, sind bekannt und hinsichtlich Therapieerfolg mit dem Schweregrad der Erkrankung abzuwägen.

Es ist aus der EP-A1-0578998 bekannt, derartiges Biomaterial mit einer Umkleidung aus einem biologisch abbaubaren Material, z.B. Poly-D,L-Laktid auszubilden, wobei dann in dieses biologisch abbaubare Material noch Medikamente eingearbeitet sind, die beim Abbau des Biomateriales im implantierten Zustand nach und nach mit vorzugsweise gleichbleibender Rate an den Patienten abgegeben werden. Als Medikament wird z.B. Heparin erwähnt, das, in dispergierter Form eingearbeitet, dann gezielt in den Blutkreislauf gelangt und als Katalysator plasmaständiger Inhibitoren wie Antithrombin III bzw. Heparin-Cofaktor II deren Wirkung beschleunigt.

Es ist ferner in den deutschen Patentanmeldungen P 43 34 272.8 sowie P 44 35 652.8 vorgeschlagen worden, Biomaterial mit einem biologisch abbaubaren Material zu

- 2 -

beschichten, wobei die Beschichtung sehr dünn mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometer ist, so daß bei dem Biomaterial lediglich die Primärstruktur bedeckt wird. Ist z.B. die Primärstruktur eine Netzstruktur, wie dieses bei den genannten Gefäßprothesen oder Stents der Fall ist, so werden lediglich die einzelnen Stränge der Prothese beschichtet; es wird in keinem Fall die Prothese mit einer vollständigen Hülle umgeben. Bei einer solchen lackartigen Beschichtung hat sich gezeigt, daß durch den langsamen biologischen Mikroabbau des Beschichtungsmaterials bereits ein antithrombogener Effekt erzielt wird. Als Beschichtungsmaterial werden hierbei biodegradierbare synthetische Polymere, wie Polyglykole und Polylaktide sowie entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen etc. verwendet, die in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform gelöst sind, welches nach Auftragen auf das Biomaterial verdampft.

In diesen Patentanmeldungen ist auch vorgeschlagen, in das Beschichtungsmaterial Arzneistoffe einzuarbeiten, wobei als Arzneistoffe sowohl die Blutgerinnung hemmende als auch entzündungshemmende Arzneistoffe verwendet werden. Auch das Einarbeiten von Antibiotika ist möglich. Im Gegensatz zu dem vorerwähnten Verfahren sollen diese Arzneistoffe jedoch nicht in hohem Maße in den Blutstrom gegeben werden, sondern im wesentlichen lokal wirken.

In Versuchen hat sich herausgestellt, daß mit einer solchen lackartigen Beschichtung, ggf. in Kombination mit eingearbeiteten Arzneistoffen die Ausbildung von Thromben im weiten Umfang verhindert werden kann, so daß die ansonsten immer zu befürchtenden Operationsrisiken stark reduziert werden können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Beschichtungsmaterial anzugeben, bei dem die vorteilhaften Wirkungen weiter gesteigert werden können.

Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst.

- 3 -

Demnach wird zumindest ein Inhibitor gegen Serinproteasen verwendet, der ebenso wie der Arzneistoffträger selbst, in dem zur Präparation des Beschichtungsmaterials notwendigen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, selbst lösbar ist. Hiermit ergibt sich eine homogene Lösung, die auf das Biomaterial aufgebracht wird, wonach anschließend das Lösungsmittel verdampft, so daß dann ein gelöstes homogenes Gemenge auf dem Biomaterial als Beschichtung vorliegt. Der Inhibitor ist ein direkt wirkender Thrombininhibitor, d.h. wirkt ohne Zwischenschaltung eines körpereigenen Cofaktors oder dgl..

Als weiteres homogen gelöstes Medikament kann noch ein Prostaglandin bzw. Prostacyclin vorliegen, wobei eine zusätzliche Einarbeitung von schnell wirkenden Antithrombogenen, wie Hirudin, möglich ist.

Als Arzneistoffträger dient bevorzugt ein Poly-D,L-Laktid, welches als R203 der Firma Boehringer, Ingelheim, käuflich ist, verwendet; als Antithrombin findet bevorzugt ein Amindinophenylalaninderivat gemäß den Ansprüchen 8 und 9 Verwendung, das von den Behring-Werken AG unter der Bezeichnung CRC220 vertrieben wird und näher in der EP-A1-0513543 beschrieben ist.

Mit der Vorgabe eines Beschichtungsmaterials gemäß der vorliegenden Erfindung wurde von dem Gedanken ausgegangen, daß Endothelzellen als innere Auskleidungen von Blutgefäßen Mechanismen besitzen, die ein Anhaften von Zellen und plasmatischen Proteinen verhindern. Hierbei verhindern insbesondere freigesetzte Substanzen wie Prostaglandine die Anlagerung von Blutplättchen; weiterhin werden an der Oberfläche Substanzen produziert, die einer Thrombinbildung entgegenwirken.

Im Rahmen der Versuche zur vorliegenden Erfindung hat sich nun gezeigt, daß sogenannte selbstreinigende Oberflächen, d.h. permanent biologisch abbaubare Materialien, in Kombination mit homogen verteilten Thrombin- bzw. Serinproteasen-Inhibitoren so-

- 4 -

wie gegebenenfalls Prostaglandinen oder Prostazyklinderivaten bzw. entsprechenden Analoga, die in gelöster Form in die Beschichtungsmaterialien eingebracht sind, eine endothel-ähnliche Wirkung besitzen. Hierdurch wird bei nur geringer systemischer Verfügbarkeit der eingearbeiteten gelösten Medikamente durch Kombination mit der selbstreinigenden Oberflächenbeschichtung die Anlagerung, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und die Aggregation von Blutplättchen verhindert. Das Beschichtungsmaterial kann sozusagen als Langzeitdepot bezeichnet werden, wobei es Ziel ist, die Freigabe der Medikamente, insbesondere der Antithrombine möglichst gering zu halten, um nicht die bekannten Nachteile systemischer Dosierung zu erhalten.

Beim Einbringen von Implantaten oder Prothesen in den Blutkreislauf, die mit einer besonders hohen Gefahr der Aktivierung der Gerinnung verbunden sind, hat sich eine sogenannte 3er Kombination bestehend aus Thrombininhibitoren wie Hirudin und dem genannten CRC220 mit einem synthetischen Prostaglandinderivat (Iloprost) bewährt. Hierbei dient das Hirudin als unmittelbar in der operativen Phase schnell verfügbarer Thrombininhibitor, durch den die Komplikation des operativen Eingriffs reduziert wird. Die weiterhin in dem Arzneistoffträger homogen verteilten Inhibitoren bewirken dann die notwendige Langzeitkompatibilität.

Zur Herstellung des Beschichtungsmaterials gemäß der Erfindung wird zunächst eine Grundlösung hergestellt aus einem Arzneistoffträger, vorzugsweise Poly-D,L-Laktid und einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform. Für die Lösung werden in einem Milliliter Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, 50 bis 300 Milligramm, vorzugsweise 150 bis 160 Milligramm eines Arzneistoffträgers gelöst.

In dieser Grundlösung wird das erwähnte Antithrombin CRC220 gelöst, so daß sich in der Endmischung in bezug auf den Arzneistoffträger ein Gehalt zwischen 0,5 bis ca. 20 Gew.-% ergibt, bevorzugt bis 10 Gew.-%. Des weiteren wird noch das erwähnte

- 5 -

Prostaglandinderivat Iloprost in einem Anteil zwischen 0,5 und 7 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-% gelöst und schließlich Hirudin in einem Anteil zwischen 2 und 10 Gew.-% der Gesamtlösung, vorzugsweise etwa 5 Gew.-% zugesetzt.

Nach Auftragen dieser Lösung auf Biomaterial verdunstet das Chloroform, so daß dann ein homogenes Gemenge aus Arzneistoffträger und zugesetzten Medikamenten als Beschichtung vorliegt.

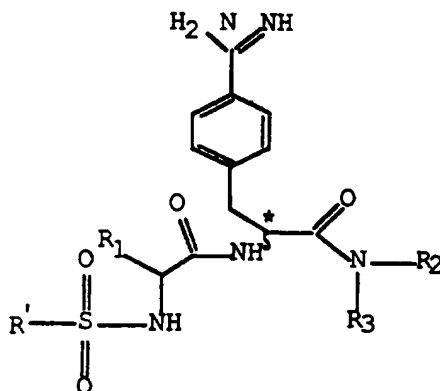
Patentansprüche

1. Beschichtung für in den Blutstrom oder in das Gewebe des menschlichen Körpers einbringbares Biomaterial, wie Infusions-, Herz- oder Ballonkatheter, Elektroden für Herzschrittmacher und Defibrillatoren, Nahtmaterial, Oxygenatoren, Stützkonstruktionen für Gefäße (Stents) oder dergleichen, wobei durch diese Beschichtung insbesondere die Blutgerinnung an dem Biomaterial durch Anhaften von plasmatischen oder zellulären Bestandteilen verhindert wird und die Beschichtung einen blut- und gewebeverträglichen Arzneistoffträger aufweist, der in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, in den wenigstens ein Medikament eingelagert ist und der nach Auftragen auf das Biomaterial und Verdampfen des Lösungsmittels im Körper permanent biologisch abgebaut wird, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Arzneistoffträger ein Inhibitor gegen Serinproteasen in homogen verteilter gelöster Form vorliegt, wobei dieser Inhibitor gemeinsam mit dem Arzneistoffträger in dem gleichen organischen Lösungsmittel lösbar ist, so daß sich nach Auftragen auf das Biomaterial und Verdampfen des Lösungsmittels eine homogene Beschichtung aus Arzneistoffträger und Inhibitor ergibt, die eine dem Endothel vergleichbare Funktion aufweist.
2. Beschichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Inhibitor ein direkt wirkender Thrombininhibitor ist.
3. Beschichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Thrombininhibitor die Kontaktaktivierung der Blutgerinnung unterbindet.
4. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Erzielung einer endothelähnlichen Wirkung des weiteren ein Prostaglandin bzw. Prostacyclin oder ein entsprechendes Derivat gemeinsam mit dem

- 7 -

Arzneistoffträger und dem Inhibitor dem Lösungsmittel zugegeben wird und in gelöster Form in dem Arzneistoffträger enthalten ist.

5. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in den Arzneistoffträger zusätzlich ein rasch freigebbares Antithrombin, wie Hirudin, eingearbeitet ist.
6. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Arzneistoffträger ein Poly-D,L-Laktid verwendet wird.
7. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Komponenten der Beschichtung in Chloroform gelöst sind.
8. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung auf dem Biomaterial eine lackartige Haftschrift mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometern, vorzugsweise kleiner als 50 Mikrometern bzw. 10 Mikrometern bildet.
9. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als lösliches Antithrombin eine Verbindung der folgenden Struktur verwendet wird:



ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 8 -

worin

R' ein in der alpha- oder beta-Position gebundener Naphthalinring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die bis zu 3 C-Atome enthalten, und/oder Alkoxygruppen mit jeweils bis zu 3 C-Atomen, derivatisiert ist, oder ein in der alpha- oder beta-Position gebundener Tetralinring oder Indanring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die aus bis zu 3 C-Atomen bestehen, und/oder auch Alkoxygruppen mit jeweils bis zu 3 C-Atomen derivatisiert ist,

oder ein Phenylring ist, der gegebenenfalls mit Alkylgruppen, die bis zu 4 C-Atome enthalten, und/oder mit bis zu drei Gruppen der Struktur O-X, in der O Sauerstoff und X Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl oder tert.-Butyl ist, und/oder mit einer Gruppe der Struktur -COOY, in der Y Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, tert.-Butyl, 1-Butyl, i-Pentyl oder neo-Pentyl ist, derivatisiert ist,

oder ein Chromansystem ist, das vorzugsweise mit bis zu 5 Alkylgruppen, die bis zu 3 C-Atome enthalten, derivatisiert ist,

eine Gruppe der Struktur A-B ist, wobei A = $-(CH_2)_n-$ und n = 1-4 und B eine Säurefunktion ist, ausgewählt aus der Gruppe Carboxylfunktion, die gegebenenfalls verestert sein kann oder als Amid vorliegt, wobei die Ester einen Alkohol mit bis zu 17 C-Atomen enthalten, Sulfonsäurefunktion, eine Funktion einer Säure des Phosphors, eine Boronsäurefunktion und Tetrazolgruppe, oder R₁ eine Gruppe der Struktur A-B-C ist, wobei A obige Bedeutung hat, B Carbonyl oder Sulfonyl ist und die Gruppe C sich von einer N-gebundenen alpha, beta, gamma oder delta Aminosäure oder der Gruppe der N-glycosidisch verknüpften Uronsäuren ableitet, und

R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Alkylgruppen mit bis zu 4 C-Atomen sind oder zusammen einen heterocyclischen Ring mit bis zu 8 Ringgliedern bilden, der mit einer Hydroxygruppe oder einer Hydroxyalkylgruppe mit bis zu 3 C-Atomen derivatisiert sein kann und diese Hy-

- 9 -

droxygruppe gegebenenfalls verestert vorliegt, wobei die entsprechenden Säuren Carbonsäuren sind, die bis zu 17 C-Atome enthalten, und in der das mit * gezeichnete C-Atom in der R oder S Struktur, vorzugsweise aber in der R-Struktur vorliegt (CRC220).

10. Beschichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß R' 4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-, R_1 -CH₂-COOX mit X gleich Wasserstoff und R₂ und R₃ zusammen Piperidin sind.
11. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten der Beschichtung in einem Lösungsmittel, vorzugsweise Chloroform, gelöst vorliegen, wobei die Anteile der einzelnen Komponenten pro Milliliter des Lösungsmittels folgende Werte betragen:

100 bis 300, vorzugsweise 150 bis 160 Milligramm Arzneistoffträger;

0,5 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise bis 10 Gew.-% eines direkt wirkenden Antithrombins (CRC220);

0,3 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 - 1 Gew.-% eines Prostaglandinderivats oder eines entsprechenden Analogens;

0,5 bis 10 % Hirudin.
12. Beschichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Mischung bevorzugt 5 Gew.-% jeder einzelnen Substanz aufweist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC/EP 96/00471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L33/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE,A,43 34 272 (STEMBERGER AXEL DR) 13 April 1995 cited in the application see column 5, line 27 - line 30 see column 5, line 49 - column 6, line 11	1-8
Y	see claims	9-12
Y	--- EP,A,0 299 698 (SANKYO CO) 18 January 1989 see page 4, line 11 - line 15 see page 6, line 10 - line 58 see claims	1-12
Y	--- EP,A,0 442 843 (PENTAPHARM AG) 21 August 1991 see claims	1-12
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 1996

Date of mailing of the international search report

27. 08. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Cousins-Van Steen, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PC./EP 96/00471

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 513 543 (BEHRINGWERKE AG) 19 November 1992 cited in the application see the whole document ---	9
A	WO,A,94 26399 (NORSK HYDRO AS ;SCHOLANDER ELISABETH (SE); WERYNSKI ANDRZEJ (PL);) 24 November 1994 see page 7, last paragraph -----	11,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/00471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-4334272	13-04-95	DE-A- 4435652 EP-A- 0652017	11-04-96 10-05-95
EP-A-0299698	18-01-89	CA-A- 1301656 DE-A- 3874440 ES-T- 2045124 JP-A- 1104270 US-A- 5153003	26-05-92 15-10-92 16-01-94 21-04-89 06-10-92
EP-A-0442843	21-08-91	JP-A- 6317584 US-A- 5187102	15-11-94 16-02-93
EP-A-0513543	19-11-92	DE-A- 4115468 AT-T- 129503 AU-B- 651196 AU-B- 1608692 CA-A- 2068263 CN-A- 1067249 DE-D- 59204094 ES-T- 2079719 JP-A- 5155898 JP-B- 8009634 NZ-A- 242668 US-A- 5457114	12-11-92 15-11-95 14-07-94 12-11-92 12-11-92 23-12-92 30-11-95 16-01-96 22-06-93 31-01-96 27-06-94 10-10-95
WO-A-9426399	24-11-94	NO-A- 931809 AU-B- 6816994 BR-A- 9406410 CA-A- 2162495 EP-A- 0699103 FI-A- 955525 NO-A- 954644	21-11-94 12-12-94 19-12-95 24-11-94 06-03-96 16-11-95 17-11-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PL./EP 96/00471

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L33/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE,A,43 34 272 (STEMBERGER AXEL DR) 13.April 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Spalte 5, Zeile 27 - Zeile 30 siehe Spalte 5, Zeile 49 - Spalte 6, Zeile 11	1-8
Y	--- siehe Ansprüche	9-12
Y	EP,A,0 299 698 (SANKYO CO) 18.Januar 1989 siehe Seite 4, Zeile 11 - Zeile 15 siehe Seite 6, Zeile 10 - Zeile 58 siehe Ansprüche	1-12
Y	--- EP,A,0 442 843 (PENTAPHARM AG) 21.August 1991 siehe Ansprüche	1-12

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13.August 1996

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27.08.96

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Cousins-Van Steen, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 1/EP 96/00471

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 513 543 (BEHRINGWERKE AG) 19.November 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	9
A	WO,A,94 26399 (NORSK HYDRO AS ;SCHOLANDER ELISABETH (SE); WERYNSKI ANDRZEJ (PL);) 24.November 1994 siehe Seite 7, letzter Absatz -----	11,12

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PLI/EP 96/00471

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-4334272	13-04-95	DE-A- 4435652 EP-A- 0652017	11-04-96 10-05-95
EP-A-0299698	18-01-89	CA-A- 1301656 DE-A- 3874440 ES-T- 2045124 JP-A- 1104270 US-A- 5153003	26-05-92 15-10-92 16-01-94 21-04-89 06-10-92
EP-A-0442843	21-08-91	JP-A- 6317584 US-A- 5187102	15-11-94 16-02-93
EP-A-0513543	19-11-92	DE-A- 4115468 AT-T- 129503 AU-B- 651196 AU-B- 1608692 CA-A- 2068263 CN-A- 1067249 DE-D- 59204094 ES-T- 2079719 JP-A- 5155898 JP-B- 8009634 NZ-A- 242668 US-A- 5457114	12-11-92 15-11-95 14-07-94 12-11-92 12-11-92 23-12-92 30-11-95 16-01-96 22-06-93 31-01-96 27-06-94 10-10-95
WO-A-9426399	24-11-94	NO-A- 931809 AU-B- 6816994 BR-A- 9406410 CA-A- 2162495 EP-A- 0699103 FI-A- 955525 NO-A- 954644	21-11-94 12-12-94 19-12-95 24-11-94 06-03-96 16-11-95 17-11-95